



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Manifestations neurologiques associées au COVID-19

## *Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection*

E. Meppiel  
T. De Broucker

### RÉSUMÉ

Les manifestations neurologiques associées au COVID-19 sont fréquentes et variées. Alors que des symptômes non spécifiques tels que des céphalées, des vertiges, des douleurs et des myalgies sont décrits dans 2 à 30 % des cas, on retrouve des atteintes neurologiques plus sévères chez 8 à 13 % des patients hospitalisés. Il s'agit d'atteintes neurologiques centrales ou périphériques, avec au premier plan des encéphalopathies, des accidents vasculaires cérébraux mais également des encéphalites et des syndromes de Guillain–Barré. Les troubles du goût et de l'odorat, assez caractéristiques du COVID-19, touchent quant à eux 34 à 86 % des patients. À l'heure actuelle, les mécanismes en cause dans ces atteintes neurologiques sont imparfaitement compris. Les études autopsiques mettent en lumière le possible rôle du sepsis et de l'hypoxie, de l'infection/dysfonction endothéliale, de l'inflammation et d'atteintes immunomédiées. Le rôle pathogène direct du virus sur le parenchyme cérébral reste quant à lui incertain.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

### SUMMARY

**Introduction.** – *The COVID-19 pandemic highlighted the existence of neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection. The aim of this review was to summarize the prevalence and the range of neurological manifestations associated with COVID-19, and to expose the main hypotheses about the pathogenic pathways based on available neuropathological studies.*

**Methods.** – *Articles have been identified by searches of PubMed and Google scholar up to November 15, 2020, using a combination of COVID-19 and neurology search terms and adding relevant references in the articles.*

**Results.** – *Nonspecific neurological symptoms such as headache, dizziness, pain and myalgia, have been reported in 2 to 30% of COVID-19 hospitalized patients. More severe neurological diseases affected 8 to 13% of COVID-19 hospitalized patients including various central or peripheral manifestations. Among central nervous system involvement, encephalopathy and cerebrovascular disease – especially ischemic stroke – were the most frequent, followed by encephalitis, myelitis, meningitis, and posterior reversible encephalopathy syndrome. Guillain–Barré syndrome and variants were the most common form of peripheral nervous system involvement, followed by critical illness neuromyopathy, plexopathy, polyneuropathy, oculomotor neuropathy, and Tapia syndrome. Encephalopathy, ischemic stroke and encephalitis occurred 6 to 12 days in median after the first signs of COVID-19, while Guillain–Barré syndrome occurred later, at 15 to 23 days in median. Taste and smell disorders affected 34 to 86% of patients and occurred 3.5 days in median after the onset of infection. Pathogenic pathways of nervous system involvement in COVID-19 remain poorly understood. Neuropathological studies highlighted the possible role of sepsis and hypoxia, endothelial infection/dysfunction, inflammation and immune-mediated disease. While the presence of SARS-CoV-2 in the brain was confirmed in some COVID-19 patients, there were no definite evidence to support its direct pathogenicity on brain parenchyma.*

### MOTS CLÉS

SARS-CoV-2  
Coronavirus  
Système nerveux  
Manifestations  
neurologiques

### KEYWORDS

Coronaviruses  
Nervous system  
Neurological manifestations

### Auteur correspondant :

**E. Meppiel,**  
service de neurologie, hôpital  
Delafontaine, 2, rue du Dr-  
Delafontaine, 93200 Saint-Denis,  
France.  
Adresse e-mail :  
elodie.meppiel@ch-stdenis.fr

Conclusion. – *Neurological involvement in COVID-19 is frequent and includes various manifestations. Most of them are encephalopathies and strokes, probably linked to viral sepsis, hypoxia and/or endotheliitis. A wide range of post-infectious disorders was also reported, such as encephalitis and Guillain–Barré syndrome. To date no studies demonstrated definite evidence of a direct pathogenicity of SARS-CoV-2 on brain.*

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

## INTRODUCTION

Les premiers cas de COVID-19, maladie liée à l'infection par le coronavirus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sont apparus en Chine en décembre 2019. Depuis, le virus s'est propagé à travers le monde et a été qualifié de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en mars 2020. Au 22 novembre 2020, on décompte plus de 56 millions de cas et 1,3 millions de décès à travers le monde, avec en France plus de 2 millions de cas et 48 000 décès.

L'explosion du nombre de cas de COVID-19 en mars en France a entraîné un afflux massif de patients atteints de formes sévères à l'hôpital et une situation inédite au plan médical, scientifique et social. Pour la majorité des patients, l'infection par le SARS-CoV-2 cause une fièvre et des symptômes respiratoires en lien avec une pneumonie. Cependant, un nombre croissant d'observations pointe l'existence de symptômes extrapulmonaires, dont des manifestations thromboemboliques, gastro-intestinales, dermatologiques, cardiaques, rénales mais également neurologiques [1]. Une première étude rétrospective sur 214 patients hospitalisés rapportait l'existence de symptômes neurologiques dans 36 % des cas [2]. À la même période ont été publiés les premiers cas d'encéphalites [3,4]. Depuis, de nombreuses autres atteintes neurologiques aiguës associées à l'infection par SARS-CoV-2 ont été décrites, comme les accidents vasculaires cérébraux, les encéphalopathies ou les syndromes de Guillain–Barré [5]. Plus récemment, l'attention est portée sur la persistance ou l'apparition de symptômes chroniques plusieurs semaines après l'infection initiale, dont des céphalées, des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs [6]. L'objectif est ici d'exposer les connaissances actuelles sur les manifestations neurologiques associées au COVID-19, leur prévalence, leurs caractéristiques et les principaux mécanismes physiopathologiques suspectés.

## SPECTRE ET PRÉVALENCE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION PAR SARS-COV-2

Des symptômes et des signes neurologiques non spécifiques sont identifiés chez 15 à 73 % des patients COVID hospitalisés [2,7–9]. Ces études multicentriques rétrospectives ont rapporté une altération de l'état mental (définie comme une altération aiguë de la personnalité, du comportement, de la cognition ou de la conscience, 8–21 %), des céphalées (2 à 20 %), des vertiges (1–17 %) et des myalgies (2–30 % des cas) comme symptômes neurologiques les plus fréquents. Anosmie et dysgueusie ne sont rapportées que dans 5 à 7 % des cas, alors que leur prévalence atteint 34 à 86 % dans des études dédiées [10,11]. Les atteintes neurologiques responsables de ces symptômes ne sont pas ou peu détaillées dans ces

premières études. D'autres études plus récentes ont analysé la prévalence de différentes affections du système nerveux chez des patients COVID hospitalisés [12–14]. Ce sont en grande majorité des encéphalopathies, des infarctus cérébraux, des neuromyopathies de réanimation, associés à des manifestations plus rares, touchant moins de 0,5 % de l'ensemble des patients COVID : encéphalites, myélites, méningites, hémorragies intraparenchymateuses, thromboses veineuses cérébrales, syndromes de Guillain–Barré (SGB), plexopathies, polyneuropathies, paralysies oculomotrices, myoclonus généralisé, syndrome de Tapia (paralysie des nerfs hypoglosse et récurrent après intubation oro-trachéale). Au total, la prévalence globale des affections neurologiques – hors symptômes non spécifiques type céphalées, vertiges, myalgies – est évalué entre 8 et 13 % [12–14].

Des atteintes rares sont également décrites dans des rapports de cas, des séries de cas ou des registres, notamment des myélites nécrosantes d'allure post-infectieuse [15], des variants du SGB de type Miller–Fisher [8,16], diplégies faciales [14,17], formes sensibles [17] et formes localisées aux nerfs crâniens [16,18], des syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible [7] et des dissections artérielles cervicales [7,19].

Les différentes atteintes neurologiques aiguës survenant au cours de l'infection par SARS-CoV-2 peuvent donc être classées en différentes catégories (Fig. 1) :

- des atteintes du système nerveux central (SNC) :
  - atteintes neurovasculaires : infarctus cérébral, hémorragie intraparenchymateuse, thrombose veineuse cérébrale, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dissection artérielle cervicale,
  - encéphalopathies : encéphalopathie aspécifique ou « associée au COVID » (altérations de l'état mental sans signe d'inflammation du système nerveux central et sans autre cause retrouvée), encéphalopathie métabolique ou toxique,
  - encéphalites : encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), leucoencéphalite hémorragique aiguë ou encéphalite de Hurst (AHLE), encéphalopathie aiguë nécrosante (ANE), encéphalite limbique, encéphalites diverses,
  - autres : myélite, méningite aiguë lymphocytaire aseptique, myoclonus généralisé ;
- des atteintes du système nerveux périphérique (SNP) :
  - SGB et variants : Miller–Fisher, diplégie faciale, forme sensible, atteinte prédominante des nerfs crâniens,
  - complications liées aux soins intensifs : neuromyopathie de réanimation, syndrome de Tapia,
  - autres : anosmie/dysgueusie, paralysie oculomotrice, plexopathie, polyneuropathie ;
  - des signes neurologiques aspécifiques : céphalées, vertiges, myalgies, douleurs neuropathiques, crises épileptiques isolées, symptômes psychiatriques (anxiété, dépression, psychose).

Dans les registres de patients COVID avec manifestations neurologiques, les atteintes les plus fréquemment rapportées

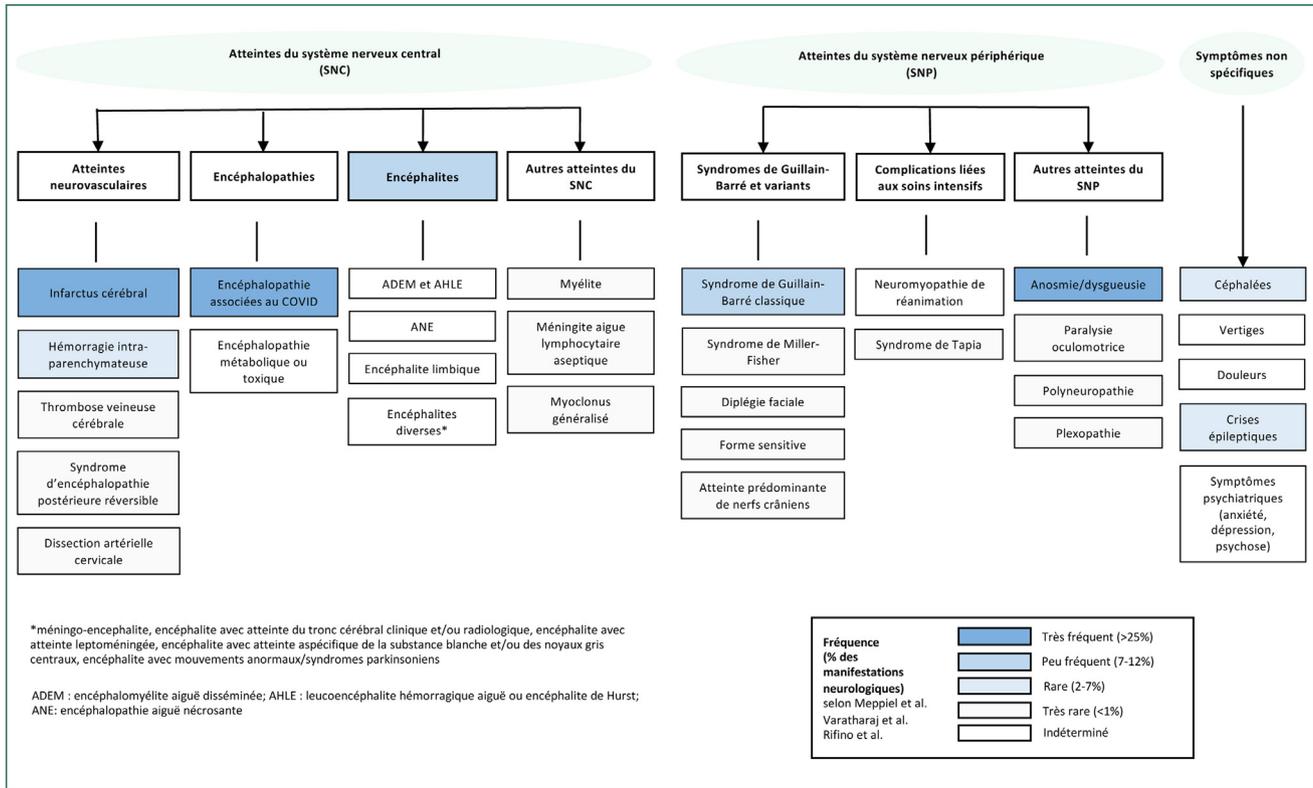


Figure 1. Manifestations neurologiques associées au COVID-19.

(Fig. 1) sont les infarctus cérébraux (26 à 45 %) et les encéphalopathies (31 à 38 %), suivi des encéphalites (4 à 10 %) et les syndromes de Guillain-Barré (7 à 12 %) [13,14,20]. Les troubles du goût et de l'odorat sont également l'un des symptômes les plus fréquents [10,11] et assez caractéristique du COVID-19 par rapport aux autres infections virales [21]. La fréquence de certaines manifestations comme les encéphalopathies métaboliques ou toxiques et les neuromyopathies de réanimation est difficile à estimer, en raison d'une sous-déclaration probable dans ces registres rétrospectifs.

### FACTEURS DE RISQUE D'ATTEINTE NEUROLOGIQUE AU COURS DU COVID

La grande hétérogénéité des atteintes neurologiques au cours du COVID-19 rend l'analyse de potentiels facteurs de risque difficile et aucune étude n'a, à l'heure actuelle, identifié des tels facteurs. Il a cependant été établi dans plusieurs travaux que la présence d'une altération de l'état mental était significativement plus fréquente chez des patients ayant des formes sévères de COVID-19 [2,7,22]. Il est le plus fréquemment en lien avec une encéphalopathie, plus rarement avec une encéphalite [14]. Sur le plan neurovasculaire, la survenue d'infarctus cérébraux est indépendante de la sévérité de la maladie alors que les hémorragies intraparenchymateuses émaillent le plus souvent l'évolution de patients sévères [7]. Les complications de type encéphalite et SGB surviennent

quel que soit le degré de sévérité de la maladie [14]. Enfin, les troubles de l'odorat et du goût sont eux, plus fréquents dans les formes légères à modérées [7,11].

Toutes les atteintes neurologiques ne surviennent pas dans les mêmes délais après les premiers symptômes. Le délai médian est plus long pour les syndromes de Guillain-Barré, de l'ordre de 15 à 23 jours [14,17,23], que pour les encéphalopathies, de 6 à 9 jours, les encéphalites, environ 7 jours [14], et les infarctus cérébraux, de 7 à 12 jours [14,24,25]. Enfin, 15 à 25 % des patients avec infarctus cérébraux en contexte de COVID n'ont présenté aucun symptôme précessif de COVID [14,25]. Les troubles du goût et de l'odorat sont eux très précoces, survenant dans une médiane de 3,5 jours après le début des symptômes<sup>7</sup>.

### INFARCTUS CÉRÉBRAUX AU COURS DU COVID-19

Si le lien de causalité entre COVID-19 et infarctus cérébral n'est pas démontré, l'imputabilité au moins partielle de l'infection par SARS-CoV-2 est suspectée sur les données cliniques et physiopathologiques actuellement disponibles. Une étude récente montre que le risque d'infarctus cérébral est significativement plus important lors d'une infection par SARS-CoV-2 que lors d'une infection par Influenza, après ajustement pour les facteurs de risque vasculaires [26]. Comparé aux infarctus cérébraux non COVID, les patients ayant un infarctus cérébral

en contexte de COVID-19 ont certaines particularités cliniques : ils sont plus jeunes, ont plus volontiers des ischémies territoriales associées à des occlusions proximales, ont un bilan étiologique plus souvent négatif et un pronostic plus sévère à la fois en termes de handicap et de mortalité [14,25]. Parmi les 174 patients COVID avec infarctus cérébral du Global COVID-19 Stroke Registry [24], 48 (28 %) sont décédés, dont plus de la moitié secondairement à l'atteinte neurologique, et 49 (28 %) ont un handicap sévère à la sortie de l'hôpital. La surmortalité par rapport à la population témoin d'infarctus cérébraux non COVID est nette avec un *odds ratio* à 4,3 [IC95 % : 2,22–8,30].

Il existe une coagulopathie liée au COVID-19 qui pourrait jouer un rôle au moins partiel dans la survenue de ces infarctus cérébraux. Les mécanismes physiopathologiques de cette coagulopathie sont encore indéterminés et font probablement intervenir différents facteurs interagissant entre eux [1], à savoir l'état hyper-inflammatoire, l'hypoxie et l'endothélium. L'endothélium est l'infection et inflammation de l'endothélium vasculaire, mise en évidence initialement au niveau des poumons, des reins et des intestins [27]. Au niveau cérébral, elle a été mise en évidence dans 2 cas [28,29] et expliquerait l'aspect de prise de contraste des parois des artères intracrâniennes mises en évidence en IRM [28,30]. Cette prise de contraste ne s'associant ni à un épaississement de la paroi, ni à une sténose de la lumière, est peu en faveur d'un processus de type vascularite. Par ailleurs, un mécanisme cardio-embolique peut également être en cause [14,19] et impose la recherche active d'une arythmie et d'une myocardite qui font partie des manifestations cardiovasculaires décrites au cours de l'infection par SARS-CoV-2 [1]. Enfin, plusieurs cas de dissections artérielles cervicales ont aussi été rapportés [7,19], pathologies classiquement favorisées par les infections respiratoires.

### ENCÉPHALOPATHIES ASPÉCIFIQUES OU « ASSOCIÉES AU COVID »

Les encéphalopathies sont caractérisées par une altération de l'état mental durant plus de 24 heures sans signe d'inflammation du système nerveux central. Le diagnostic d'une encéphalopathie aspécifique ou « associée au COVID » selon Ellul et al. [5] nécessite également l'absence d'une autre cause pouvant expliquer le tableau, en premier lieu les causes métaboliques ou toxiques extrêmement fréquentes dans le contexte de COVID sévère, notamment l'insuffisance rénale aiguë [12,14].

L'altération de l'état mental semble en effet liée à la gravité du COVID. Elle touche 3 à 7 % des patients non sévères, contre 15 à 39 % des patients sévères [2,7] et jusqu'à 69 % des patients en soins intensifs [22]. Elle survient avec un délai médian de 6 à 9 jours après les premiers signes de COVID-19 [2,7,14]. Il peut également s'agir d'un retard de réveil ou d'un réveil pathologique confus ou délirant après arrêt des sédations en réanimation [14]. Enfin, les patients avec encéphalopathie sont plus âgés que les autres patients COVID [7], et ont une pathologie neurodégénérative sous-jacente pour 30 % d'entre eux dans l'étude de Meppiel et al. [14]. À l'altération de l'état mental peuvent s'associer des crises épileptiques, des signes pyramidaux ou une ataxie [14,22].

L'absence de pléiocytose est la règle – puisqu'elle orienterait le diagnostic vers une atteinte de type encéphalitique [5] – et l'IRM cérébrale ne montre pas d'anomalie aiguë dans 90 % des cas [14]. Quand il existe des anomalies, ce sont le plus souvent des micro-infarctus et/ou des micro-hémorragies récentes touchant la substance blanche encéphalique et le corps calleux [14,31]. Il a également été rapporté quelques cas de lésions typiques du splenium du corps calleux de type « mild encephalopathy with reversible splenial lesion » (MERS) [14,32]. D'autres lésions diffuses de la substance blanche encéphalique ont été décrites, de nature indéterminée [33,34].

Sur le plan électroencéphalographique (EEG) des auteurs ont décrit un aspect particulier constitué de complexes diphasiques de projection antérieure et d'organisation périodique [35,36], mais la majorité des tracés EEG sont aspécifiques, montrant un ralentissement global en lien avec une souffrance cérébrale diffuse [14].

Il n'y a actuellement pas de travaux publiés étudiant l'impact du degré de sepsis, d'inflammation ou d'hypoxie comme facteurs favorisant l'encéphalopathie. Sur le plan neuropathologique, des lésions évocatrices d'encéphalopathie hypoxique sont décrites très largement, chez des patients COVID sévères décédés dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou de défaillance multi-organe [37–41]. Des cas de nécrose bi-pallidale associée à des micro-infarctus de la substance blanche sus-tentorielle ont été rapportés, dont un cas autopsique [41–43], en lien probable avec un mécanisme hypoxique également. Les études autopsiques mettent par ailleurs en évidence un pattern d'atteinte microvasculaire plus surprenant avec des lésions micro-hémorragiques de la substance blanche dont les caractéristiques anatomopathologiques sont atypiques pour une AHLE [37,40,41,44]. L'infection des cellules endothéliales cérébrales a été mise en évidence dans 2 cas [28,29]. Aucune étude ne retrouve de micro-thromboses ni de vascularite. Enfin, une étude récente montre des anomalies cérébrales de type inflammatoire qui sont identiques chez les patients COVID et chez des patients contrôle décédés d'un sepsis d'une autre origine, incluant une activation microgliale dans le tronc cérébral et de rares infiltrats périvasculaires et méningés [39].

En synthèse, les caractéristiques neuropathologiques sont en faveur d'une atteinte cérébrale non spécifique, liée au sepsis et à l'hypoxie, avec une atteinte microvasculaire possiblement plus spécifique du COVID à l'origine de lésions micro-hémorragiques de la substance blanche.

### ENCÉPHALITES

Les encéphalites sont définies par une altération de l'état mental durant plus de 24 heures associée à des signes d'inflammation du système nerveux central (pléiocytose > 5 éléments/mm<sup>3</sup> et/ou aspect IRM compatible) [5,45]. Ellul et al. proposent des critères d'association au COVID-19 : association confirmée en cas de PCR SARS-CoV-2 positive dans le LCR ; association probable en cas de PCR SARS-CoV-2 positive dans un prélèvement extra-neurologique et en l'absence d'autre cause [5].

Les tableaux cliniques et radiologiques sont variés, décrits principalement dans des cas isolés [5] et dans quelques séries de cas ou registres [14,18,33,46]. Sur le plan clinique, les



symptômes les plus fréquemment associés à l'altération de l'état mental sont des signes neurologiques focaux, de type ataxie cérébelleuse, syndrome pyramidal et déficit sensitivo-moteur, des crises ou état de mal épileptiques, et des mouvements anormaux volontiers de type myoclonique [14,18]. Plusieurs cas de myoclonus généralisés ont par ailleurs été décrits [14,47], ainsi que d'autres types de mouvements anormaux de type chorée et akathisie [18], et des syndromes parkinsoniens [48]. Enfin, certains patients ont des signes évocateurs d'une atteinte du tronc cérébral associant des troubles de la conscience, une ophtalmoplégie, une ataxie et parfois un syndrome pyramidal [14,18,46,49]. Sur le plan radiologique, l'IRM peut être normale [14] ou montrer les anomalies suivantes :

- lésions diffuses de la substance blanche et/ou des noyaux gris centraux, plus ou moins hémorragique ou nécrotique, définissant des atteintes de type ADEM [33,46], AHLE [46] et ANE [3,33] ;
- autres anomalies aiguës non vasculaires de la substance blanche encéphalique et/ou des noyaux gris centraux [14,33] ;
- hypersignal FLAIR mésiotemporal uni ou bilatéral évocateur d'encéphalite limbique [4,14,18,33,46] ;
- hypersignal isolé du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux ou des nerfs crâniens [14,33,49] ;
- anomalies leptoméningées focales [14,33], dont un cas anatomopathologique confirme que ces anomalies sont en lien avec une infiltration lymphocytaire [41].

L'analyse du LCS peut montrer une pléiocytose lymphocytaire modérée le plus souvent de moins de 50 éléments, une protéinorachie normale ou peu élevée, inférieure à 2 g [5,14]. La PCR SARS-CoV-2 est négative dans la très grande majorité des cas [5,14,50], puisque le nombre de cas d'encéphalites avec PCR SARS-CoV-2 positive sur l'ensemble de la littérature à ce jour est de six patients [4,13,14,51] avec des tableaux cliniques sans grande particularité. Enfin, des études en isoélectrofocalisation du LCS montre des signes en faveur d'une rupture de la barrière hématoencéphalique responsable de la présence – fréquente – d'anticorps anti-SARS-CoV-2 liée à une transsudation (pattern type IV) sans synthèse intrathécale [50,52].

L'évolution à court terme semble relativement favorable avec dans la majorité des cas, une amélioration notable des signes neurologiques avec ou sans immunothérapie (corticoïdes haute dose et/ou immunoglobulines intraveineuses) [5,14].

Sur le plan neuropathologique, un seul cas d'ADEM dans sa forme hémorragique (AHLE) a été examiné, grâce à un prélèvement biopsique réalisé lors d'une hémicrâniectomie décompressive, confirmant l'aspect typique avec des lésions démyélinisantes aiguës de la substance blanche périvasculaires et infiltration macrophagique [46]. Les autres données de neuropathologie sont des autopsies de patients décédés des suites de la pneumonie ou de défaillance multi-organe liée au COVID avec, comme détaillé dans le chapitre précédent, des lésions d'encéphalopathie anoxique, des micro-infarctus, des micro-hémorragies de la substance blanche et des lésions inflammatoires liées au sepsis [37,40,41,44]. Une seule étude rapporte des lésions anatomopathologiques de panencéphalite et méningite [44]. Une série de cas autopsiques récente portant sur 43 patients met en évidence la présence de SARS-CoV-2 dans la moitié des cerveaux analysés, en détectant l'ARN viral par PCR et/ou des protéines virales par immunohistochimie [53]. Il n'y avait cependant aucun corrélat entre la présence de SARS-CoV-2 et la sévérité des atteintes neuropathologiques. Une autre étude de cas montrait la présence

d'inclusions virales dans des neurones du lobe frontal en microscopie électronique [29]. Par ailleurs, des études in vitro et in vivo sur des souris transgéniques montrent que le SARS-CoV-2 a la capacité d'infecter des neurones [54,55] mais sa capacité répliquative dans le tissu cérébral reste discutée.

En synthèse, si le SARS-CoV-2 a une qualité neurotrophe, il n'y a à ce jour aucun argument clinique ou neuropathologique pour une pathogénicité directe et aiguë.

## SYNDROMES DE GUILLAIN-BARRÉ ET VARIANTES

Plus d'une centaine de cas de syndromes de Guillain-Barré ont été rapportés depuis le début de la pandémie [14,17,23]. Le lien entre SGB et COVID est par ailleurs soutenu par le fait que l'incidence des SGB a été multipliée par un facteur de 3 à 5 dans les régions touchées par l'épidémie de COVID-19 comparé aux années précédentes [17,56]. Les symptômes surviennent plus tardivement que les autres signes neurologiques, avec un délai médian de survenue de 15 à 23 jours [14,17,23]. Le tableau clinique est le plus souvent classique avec une atteinte sensitivo-motrice démyélinisante dans environ 80 % des cas, une dissociation albumino-cytologique dans 30 à 70 % des cas et une PCR SARS-CoV-2 négative dans le LCS [14,17,23]. La grande majorité des patients a été traitée par immunoglobulines intraveineuses et l'évolution était favorable dans environ 70 % des cas, avec un recours à la ventilation mécanique dans 15 à 20 % des cas et une mortalité hospitalière entre 0 et 5 % [14,17,23]. Le pronostic ne semble pas différent entre les SGB post-COVID et les SGB non COVID, bien qu'il ait plus de prise en charge en soins intensifs et plus de dysautonomie chez les patients COVID [17].

Plus rarement des variants syndromiques de SGB ont été décrits comme précisé dans le chapitre 1 (Fig. 1).

## TROUBLES DU GOÛT ET DE L'ODORAT

Une étude sur des patients ayant un syndrome pseudo-grippal montre une forte association entre hyposmie/hypogousie et le diagnostic de COVID-19 [21]. Ces troubles du goût et de l'odorat apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie [10,57] et tendent à persister après l'amélioration des autres symptômes avec une régression dans les 8 premiers jours après la résolution de la maladie pour 70 % des patients [11]. Le mécanisme de cette atteinte reste non élucidé, avec différentes hypothèses : une atteinte directe par le virus de l'épithélium olfactif à l'origine du déficit sensoriel et/ou à l'origine d'une inflammation entraînant une obstruction de la fente olfactive ; une invasion du bulbe olfactif. Ces différents mécanismes pourraient s'associer à différents degrés selon les patients, ce qui pourrait expliquer l'absence de régression du déficit chez certains [58].

## CONCLUSION

Les manifestations neurologiques au cours de l'infection par SARS-CoV-2 sont fréquentes et souvent sévères. La grande hétérogénéité des atteintes cliniques, radiologiques et

anatomopathologiques suggèrent que différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués. Les atteintes les plus fréquentes, encéphalopathies et infarctus cérébraux, sont liées au moins en partie au sepsis et à l'hypoxie. L'infection de l'endothélium vasculaire par SARS-CoV-2 joue probablement un rôle central dans l'atteinte micro- et macro-vasculaire cérébrale de ces patients. Les encéphalites sont moins fréquentes et relèvent plus probablement d'un mécanisme dysimmunitaire para- ou post-infectieux que d'une atteinte pathogène directe du virus. Une autre atteinte post-infectieuse fréquente et plus tardive après le COVID-19 est le syndrome de Guillain-Barré. Le neurotropisme du SARS-CoV-2, mis en évidence dans des modèles *in vitro*, chez la souris mutée et dans quelques cas autopsiques, n'a pour l'instant pas de corrélat pathologique défini. D'éventuelles conséquences neurologiques à plus long terme sont à surveiller, notamment dans le cadre du « COVID long », association de symptômes extrêmement variés dont la description et l'exploration fait l'objet de nombreuses études en cours.

### Points essentiels

- Les atteintes neurologiques aiguës associées au COVID-19 sont variées et fréquentes, touchant 8 à 13 % des patients hospitalisés.
- Les encéphalopathies représentent 30 à 40 % des atteintes. Elles sont corrélées à la sévérité du COVID. Elles touchent plus volontiers des patients âgés ou des patients atteints de maladie neurodégénérative sous-jacente. Leur mécanisme est probablement en lien avec le sepsis, l'hypoxie et la dysfonction endothéliale.
- Les infarctus cérébraux représentent 25 à 45 % des atteintes. Les ischémies territoriales avec occlusion proximale sont fréquents, le bilan étiologique est souvent négatif, et le handicap et la mortalité sont plus importants que pour les patients ayant un accident ischémique hors contexte de COVID. L'imputabilité au moins partielle de la coagulopathie liée au COVID et/ou de l'endothéliite est suspectée.
- Les encéphalites représentent 4 à 10 % des atteintes. Elles réalisent des tableaux cliniques et radiologiques variés, évocateurs le plus souvent d'un mécanisme para- ou post-infectieux dysimmunitaire. L'ARN viral n'est retrouvé qu'exceptionnellement dans le liquide céphalorachidien. L'évolution à court terme est le plus souvent favorable.
- Les syndromes de Guillain-Barré représentent 7 à 12 % des atteintes et surviennent plus à distance des symptômes initiaux, en moyenne à une vingtaine de jours. Ils réalisent dans leur grande majorité un tableau classique sensitivomoteur démyélinisant et semblent avoir un pronostic similaire aux syndromes de Guillain-Barré non COVID.
- D'autres atteintes sont décrites, plus rares (myélites, méningites, hémorragies intraparenchymateuses, thromboses veineuses cérébrales, syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible, dissections artérielles cervicales, plexopathies, polyneuropathies,

paralysies oculomotrices) ou en lien avec les soins intensifs (neuromyopathie de réanimation, syndrome de Tapia).

- Il n'y a pas d'argument à ce jour pour une pathogénicité directe et aiguë du SARS-CoV-2 sur le tissu cérébral, en dépit de ses propriétés neurotropes. La poursuite des études sur d'éventuelles séquelles neurologiques à plus long terme est nécessaire.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### RÉFÉRENCES

- [1] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1017–32.
- [2] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 6; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>].
- [3] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020;296(2):119–20. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187> [201187].
- [4] Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8.
- [5] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767–83.
- [6] National Institute for Health Research. Living with Covid19 [Internet]. National Institute for Health Research; 2020 [cited 2020 Nov 19; Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>].
- [7] Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology* 2020;95(8):e1060–7.
- [8] Mahammedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients: an Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* 2020;97(2):270–3. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201933> [201933].
- [9] Agarwal P, Ray S, Madan A, Tyson B. Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State. *J Neurol* [Internet] 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10087-z> [cited 2020 Sep 21].
- [10] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889–90. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
- [11] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- [12] Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized COVID-19 patients in New York City. *Neurology* 2020. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>.

- [13] Rifino N, Corsori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* 2020;7:1–8. doi:10.1007/s00415-020-10251-5.
- [14] Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: a multicentric registry. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 16; Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30698-4/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30698-4/abstract)].
- [15] Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e803.
- [16] Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):601–5. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>.
- [17] Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 23; Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/early/2020/11/06/jnnp-2020-324837>].
- [18] Guilmot A, Maldonado Sloopjes S, Sellimi A, et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol* [Internet] 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x> [cited 2020 Sep 21].
- [19] Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. [Internet. Cited 2020 Jul 20; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/doi/10.1093/brain/awaa239/5869424>].
- [20] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7(10):875–83. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X) [S221503662030287X].
- [21] Bénézit F, Turnier PL, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):1014–5.
- [22] Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597> [NEJMc2008597].
- [23] Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* [Internet] 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x> [cited 2020 Nov 23].
- [24] George N, Patrik M, Georgios G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke. *Stroke* 2020;51(9):e254–8.
- [25] Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020;51(7):2002–11. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335> [STROKEAHA120030335].
- [26] Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs. patients with influenza. *JAMA Neurol* [Internet] 2020 [cited 2020 Jul 20; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098>].
- [27] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417–8.
- [28] Keller E, Brandi G, Winklhofer S, et al. Large and small cerebral vessel involvement in severe COVID-19: detailed clinical workup of a case series. *Stroke* 2020;51(12):3719–22.
- [29] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92(7):699–702.
- [30] Pugin D, Vargas M-I, Thieffry C, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high doses glucocorticoids. *Neurology* 2020;95(12):543–6. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010354>.
- [31] Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. [Internet. Cited 2020 Sep 21; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14491>].
- [32] Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci* 2020;415:116941.
- [33] Kremer S, Lersy F, Anheim M, et al. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: a retrospective multicenter study. *Neurology* 2020;95:1868–82. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010112>.
- [34] Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology* 2020;297(1):232–5 [201697].
- [35] Vespignani H, Colas D, Lavin BS, et al. Report of EEG finding on critically ill patients with COVID-19. *Ann Neurol* 2020;88(3):626–30. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25814> [ana.25814].
- [36] Vellieux G, Rouvel-Talleg A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevill R, d'Ortho M-P. COVID-19 associated encephalopathy: is there a specific EEG pattern? *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1928–30.
- [37] Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* 2020;140(1):1–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>.
- [38] Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(10):989–92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2019373> [NEJMc2019373].
- [39] Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol* 2020;140(4):583–6.
- [40] Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. [Internet. Cited 2020 Sep 28; Available from: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bpa.12889>].
- [41] Jaunmuktane Z, Mahadeva U, Green A, et al. Microvascular injury and hypoxic damage: emerging neuropathological signatures in COVID-19. *Acta Neuropathol* 2020;140(3):397–400.
- [42] Brun G, Hak J-F, Coze S, et al. COVID-19—White matter and globus pallidum lesions: demyelination or small-vessel vasculitis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4):e777.
- [43] Hanafi R, Roger PA, Perin B, et al. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1384-1387. doi: 10.3174/ajnr.A6651. Epub 2020 Jun 18.
- [44] von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet* 2020;395(10241). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31282-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4) [S0140673620312824].
- [45] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57(8):1114–28.
- [46] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. [Internet. Cited 2020 Jul 20; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/doi/10.1093/brain/awaa240/5868408>].
- [47] Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 2020;95(6):767–72. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009829>.

- [48] Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020;95(15):2109–18. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010282>.
- [49] Wong PF, Craik S, Newman P, et al. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)* 2020;20(3):293–4. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0182>.
- [50] Bellon M, Schwebelin C, Lambeng N, et al. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clin Infect Dis*. [Internet. Cited 2020 Sep 21; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1165/5890019>].
- [51] Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e797.
- [52] Andriuta D, Roger P-A, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* [Internet] 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09975-1> [cited 2020 Jun 25].
- [53] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19(11):919–29.
- [54] Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain [Internet]. *Microbiology* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.25.169946> [cited 2020 Nov 24].
- [55] Ramani A, Müller L, Ostermann PN, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J* 2020;39(20):e106230.
- [56] Gigli GL, Bax F, Marini A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 24; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-09911-3>].
- [57] Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95(8):1060–70. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>.
- [58] Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses* 2020;146(110406). <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110406> [110406].